

Metotreksat – zlatni standard u reumatologiji

Methotrexate – the Gold Standard in Rheumatology

IVA ŽAGAR

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska

SAŽETAK — Metotreksat (MTX) strukturni je analog folne kiseline koji se u peroralnom ili parenteralnom obliku rabi ponajprije u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Učinkovitost MTX-a u liječenju reumatoidnog artritisa dokazana je u više randomiziranih kliničkih studija te je potvrđena u metaanalizama. Danas je MTX zlatni standard u liječenju reumatoidnog artritisa, a liječenje se započinje dozama od 7,5 do 15 mg na tjedan s mogućnošću povišenja doze ovisno o aktivnosti bolesti. Pažljivo monitoriranje bolesnika snižava rizik od hepatotoksičnosti i drugih nuspojava te čini ovaj lijek prvim izborom u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa.

KLJUČNE RIJEČI: metotreksat, reumatoidni artritis, psorijatični artritis

SUMMARY — Methotrexate (MTX) is a structural analogue of folic acid which is used primarily to treat inflammatory rheumatic diseases, with oral or parenteral administration. The efficacy of MTX in the treatment of rheumatoid arthritis has been demonstrated in several randomized clinical studies and confirmed in meta-analyses. Today, MTX represents the golden standard for the treatment of rheumatoid arthritis. The treatment starts at doses between 7.5 and 15 mg per week, with possible dose escalation based on disease activity. Careful patient monitoring reduces the risk of hepatotoxicity and other adverse effects, making MTX the drug of first choice for the treatment of rheumatoid and psoriatic arthritis.

KEY WORDS: methotrexate, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis

→ Uvod

U svakome reumatološkom udžbeniku metotreksat (MTX) zauzima posebno poglavlje. Bazično razvijen kao citostatik i imunosupresiv za liječenje onkoloških bolesti, danas se rabi ponajprije u liječenju upalnih reumatskih bolesti te u posebnim slučajevima ektoپیčne trudnoće (1).

Godine 1947. Sidney Farber i njegov tim istraživača dokazali su da aminopterin, kemijski analog folne kiseline može inducirati remisiju u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom, a liječenje aminopterinom prvi su opisali Gubner i suradnici u liječenju 8 bolesnika, od kojih je 6 imalo reumatoidni artritis (RA) (2). G. 1951. metotreksat (MTX) prvi se put počeo upotrebljavati u liječenju reumatoidnog artritisa (RA) i kožne psorijaze (3). Tek su 80-ih godina provedene studije kontrolirane placebom o MTX-u u liječenju RA, koje su pokazale njegovu bolju učinkovitost u odnosu prema placebo (4, 5). Od tada MTX postaje neizostavni dio liječenja reumatoloških bolesnika.

Mehanizam djelovanja

MTX je strukturni analog folne kiseline koji kompetitivno inhibira vezanje dihidrofolne kiseline (FH₂) na enzim dihi-

drofolat reduktazu (DHFR). DHFR je odgovoran za pretvorbu FH₂ u folnu kiselinu (5-formil tetrahidrat (FH₄), leukovorin). MTX stoga reducira količinu intracelularnog FH₄ te djeluje na metaboličke putove u stanicama ovisne o FH₄. Ti putovi uključuju metabolizam purina i pirimidina te sintezu aminokiselina i poliamina. MTX je prekursor lijeka koji postaje aktivan tek nakon poliglutamacije u stanicama. Proces je poliglutamacije spor i do postizanja ravnotežnog stanja može trajati do otprilike 27,5 tjedana (6).

Drugi mogući mehanizmi djelovanja uključuju inhibiciju reakcija metilacije koje su vitalne za stanične aktivnosti kao što su replikacija, klonska delecija putem apoptoze perifernih T-stanica, supresija interleukina 1 (IL-1), represija klonskog rasta perifernih i sinovijalnih T i B-stanica, povećana produkcija IL-10 te supresija intracelularne adhezije aktiviranim T-stanicama (7 – 12).

Farmakokinetika

U odnosu prema folnoj kiselinu MTX sadržava dodatnu amino-skupinu koja zamjenjuje hidroksilnu grupu na 4. ugljikovu atomu i metilnu grupu na 10. dušikovu atomu. Metotreksat se može primjenjivati oralno, intravenski, intramuskularno, supkutano i intratekalno. Bioraspoloživost oralno

primijenjenog MTX-a pada s porastom doze. Ako je klinički indicirana viša doza, racionalno je primijeniti lijek u parenteralnom obliku. Apsorpcija ne ovisi bitno o hrani, ali može biti smanjena u uvjetima crijevne patologije kao što su upalne bolesti crijeva, sindrom kratkog crijeva ili drugi sindromi malapsorpcije.

Metotreksat se izlučuje u prvom redu putem bubrega, tako da smanjenje glomerularne filtracije dovodi do porasta koncentracije lijeka u serumu, što može dovesti do toksičnosti. Nesteroidni antireumatici (NSAR) mogu smanjiti renalnu ekskreciju MTX-a iako sistemskim pregledom randomiziranih istraživanja i u velikim studijama bolesnika s RA postoje čvrsti dokazi da se NSAR može sigurno davati zajedno s MTX-om, uz monitoriranje potencijalne toksičnosti (13).

Medicinske indikacije

Maligne bolesti

MTX se rabi u kemoterapiji, sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima. Učinkovit je u liječenju velikog broja malignih bolesti kao što su karcinomi dojke, uznapredovali tumori glave i vrata, određene vrste leukemije i limfoma, osteosarkomi te tumori trofoblasta (1).

Autoimunosne bolesti

MTX je lijek koji modificira bolest (engl. *Disease-modifying antirheumatic drug* – DMARD), lijek koji mijenja tijek bolesti u skupini bolesti što uključuju reumatoidni artritis, psorijatični artritis, psorijazu, sistemski lupus, sarkoidozu, Crohnovu bolest te neke vaskulitise.

Reumatoidni artritis. U liječenju RA MTX ima mjesto temeljnog lijeka kojim se započinje liječenje, samo ili u kombinaciji s drugim DMARD-ima. Erozijske, ireverzibilne strukturne promjene kostiju, razvijaju se u najvećem postotku u prve 2 godine od početka bolesti, tako da liječenje MTX-om treba započeti što prije zbog njegova dokazanog antierozivnog učinka.

Prema preporukama stručnih reumatoloških društava (*American College of Rheumatology* – ACR i *European League against Rheumatism* – EULAR), liječenje većine bolesnika sa srednje teškim ili teškim RA, u odsutnosti kontraindikacija, treba započeti MTX-om. Kao i kod primjene drugih lijekova, valja procijeniti potencijalnu korist prema riziku od primjene lijeka, a bolesnike klinički i laboratorijski treba pratiti specijalist s iskustvom u primjeni MTX-a kako bi se izbjegle njegove nuspojave. U tekstu koji slijedi prikazani su bitni aspekti MTX-a s gledišta kliničke primjene, učinkovitosti i profila nuspojave.

Doze MTX-a u reumatskim su bolestima tjedne, a doziranje ovisi o aktivnosti, trajanju bolesti te komorbiditetu bolesnika. Nekad se liječenje započinjalo dozom od 7,5 mg na tjedan (14 – 16), međutim, u današnje vrijeme standardno liječenje započinjemo dozama od 12,5 mg na tjedan naviše, ako to dopuštaju bolesnikova bubrežna i jetrena funkcija. Bolesnici

koji započinju liječenje višim tjednim dozama brže postižu stabilnu serumsku koncentraciju MTX-a te bolju kontrolu bolesti u odnosu prema bolesnicima čija se početna doza od 7,5 mg postupno povisuje. Dan nakon uzimanja MTX-a preporučuje se primjena folne kiseline u tjednoj dozi od 5 do 10 mg radi prevencije hematoloških i drugih nuspojava. Otprilike trećina bolesnika prekida liječenje MTX-om zbog nuspojava koje su uglavnom blage, a samo 1% ugrožava život.

Većina bolesnika preferira peroralnu primjenu lijeka iako se zbog niže incidencije gastrointestinalnih nuspojava MTX sve više primjenjuje parenteralno. U randomiziranome kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 375 bolesnika pokazana je veća učinkovitost MTX-a primijenjenog supkutano u odnosu prema peroralnoj terapiji. U 16. tjednu liječenja statistički značajno veći broj bolesnika koji je MTX primao supkutano (+85% prema 77%) postigao je ACR 20 (poboljšanje simptoma reumatoidnog artritisa za 20% prema kriterijima odgovora ACR-a (*American College of Rheumatology*)). Bolesnici koji nakon peroralnog liječenja nisu postigli odgovor ACR 20 liječeni su supkutanom oblikom, što je u 24. tjednu liječenja dovelo do odgovora ACR 20 u 30% od navedenih prethodnih *nerespondera* (17).

Psorijatični artritis. MTX se uspješno rabi u liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa unatrag 50 godina, a 1984. godine objavljeni su rezultati 12-tjednoga, multicentričnog, kontroliranog, randomiziranog istraživanja u kojem su uspoređivani placebo i oralni MTX u liječenju psorijatičnog artritisa (18). MTX je učinkovit u liječenju svih oblika zglobne i kožne bolesti te izolirane afekcije noktiju. U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo bolesnike s umjerenom do jakom plak-psorijazom bolesnici su randomizirani u grupe koje su primale MTX (7,5 do 25 mg na tjedan), adalimumab (40 mg sc. svakih 14 dana) ili placebo (18). Nakon 16 tjedana liječenja znatno je bio veći broj bolesnika koji su postigli 75%-tno poboljšanje u zbroju PASI (engl. *Psoriasis area and severity index*) na terapiji MTX-om u odnosu prema placebo, ali manje nego u grupi na adalimumabu. U ispitivanju kontroliranom placeboom kojim je ispitivano liječenje supkutanom MTX-om (17,5 do 22,5 mg na tjedan) kod bolesnika s umjerenom do jakom plak-psorijazom postignuti su slični rezultati. Nakon 16 tjedana liječenja 41% bolesnika u MTX-grupi postiglo je 75%-tno poboljšanje zbroja PASI u odnosu prema 10% u placebo-grupi (19).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi MTX se u psorijatičnom artritisu primjenjuje u nižim tjednim dozama prema načelima kao i u RA. Primjena lijeka može biti oralna, intravenaska ili supkutana s uobičajenim dozama između 7,5 i 25 mg na tjedan uz folnu kiselinu dan nakon MTX-a. S obzirom na današnja klinička iskustva te učinak MTX-a i na kožne i zglobne promjene u psorijatičnom artritisu, on je lijek izbora u ovoj bolesti. U EULAR-ovim preporukama MTX se jasno preporučuje kao prva linija među lijekovima DMARD (20).

Nuspojave

Liječenje MTX-om može biti povezano s različitim oblikom i intenzitetom nuspojava, a rizik od nuspojava ovisi o dozi MTX-a te načinu primjene lijeka. U upalnim reumatskim bolestima MTX se primjenjuje dugoročno u nižim dozama, uglavnom između 7,5 do 25 mg na tjedan, dok su doze koje se daju u liječenju malignih tumora znatno više te se MTX ciklički primjenjuje u dozama od 1 grama i više. Nuspojave MTX-a u liječenju RA rijetko su opasne za život za razliku od visokih doza kojima se liječe maligne bolesti. Potencijalno teške nuspojave kao što su hepatotoksičnost, pulmonalno oštećenje i mijelosupresija mogu se vidjeti i u visokim i niskim dozama MTX-a, dok se nefrotoksičnost uglavnom javlja kod liječenja višim dozama MTX-a.

Najčešće nuspojave MTX-a jesu:

Hepatotoksičnost. MTX može biti hepatotoksičan u svim dozama s mogućnošću razvoja različitih histoloških promjena jetre koje uključuju steatozu, stielatnu hipertrofiju, anizonukleozu i hepatalnu fibrozu. Točan mehanizam hepatotoksičnosti MTX-a nije potpuno razjašnjen, a vjerojatno je posljedica direktnog oštećenja hepatocita. Prije uvođenja MTX-a u liječenje bolesnici moraju biti detaljno ispitani o konzumiranju alkohola te izloženosti hepatogenim virusima. Bazični laboratorijski nalazi prije uvođenja MTX-a uključuju serumski bilirubin, AST, ALT, GGT, albumin i PV te u rizičnih bolesnika markere na hepatitis B i C. Tijekom liječenja MTX-om potrebne su jednomjesečne i dvomjesečne kontrole jetrenih enzima i albumina. Prema preporukama ACR-a iz 2008. godine, bolesnici na stabilnim dozama MTX-a nakon 3 mjeseca liječenja trebaju monitoriranje jetrenih enzima svakih 8 do 12 tjedana, a poslije svaka 3 mjeseca (21). Suplementacija folnom kiselinom od 5 do 10 mg na tjedan povezana je s nižom incidencijom porasta transaminaza (22, 23). Bolesnike je potrebno savjetovati o minimalnoj konzumaciji alkohola.

Gastrointestinalne nuspojave. Mučnina, povraćanje, proljev i stomatitis najčešće su nuspojave koje se mogu reducirati primjenom antiemetika, H₂-blokatora ili inhibitora protonske crpke. Radi smanjenja gastrointestinalnih nuspojava lijek se može primijeniti u podijeljenim dnevnim dozama, a ako GI nuspojave perzistiraju i progrediraju, liječenje se može nastaviti u parenteralnom obliku ili privremeno prekinuti. Istodobna primjena NSAR-a može pogoršati gastrointestinalnu toksičnost MTX-a. Bolesnicima s intenzivnim GI nuspojavama te aftoznim stomatitisom može se povisiti doza folne kiseline na 3 – 5 mg na dan tijekom kraćeg vremena. Stomatitis se uglavnom javlja kod primjene viših doza MTX-a.

Nefrotoksičnost. U nižim dozama MTX nije nefrotoksičan, no čak i u nižim, tjednim dozama može dovesti do sniženja klirensa kreatinina (24). U višim dozama MTX može aficirati

bubrege na dva načina: MTX se nakuplja u tubulima i može direktno izazvati tubularno oštećenje, ali i uzrokovati tranzitorno smanjenje glomerularne filtracije koje se potpuno oporavlja nakon 6 – 8 sati, a nastaje zbog arterijske ili me-zangijalne konstrikcije (25). Budući da se MTX dominantno eliminira putem bubrega (80 – 90% u nepromijenjenom obliku), njegova je primjena u RA kontraindicirana ako je procijenjena glomerularna filtracija manja od 30 mL/min, dok se u bolesnika s filtracijom između 30 i 59 mL/min preporučuje primjena niže početne doze i postupnije povišenje doze uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje.

Pulmonalna toksičnost. Točan mehanizam kako MTX izaziva plućnu toksičnost nije jasan. Većina istraživača smatra da je pneumonitis izazvan MTX-om posljedica plućne preosjetljivosti jer klinički simptomi uključuju vrućicu, eozinofiliju, porast CD4 T-stanica u bronhoalveolarnom lavatu te mononuklearnu staničnu infiltraciju s formiranjem granuloma (26 – 28). Rizični faktori za plućnu toksičnost induciranu MTX-om jesu dob iznad 60 godina, reumatoidna pluća, prethodno liječenje DMARD-ima, hipoalbuminemija i visoke doze MTX-a (29). Klinički simptomi i znakovi tipično uključuju dispneju, suhi kašalj, vrućicu, hipoksemiju te perifernu eozinofiliju. Plućne komplikacije mogu se javiti bilo kad tijekom liječenja MTX-om (30). Pregledom literature od 123 opisana slučaja pneumonitisa izazvanog MTX-om polovica bolesnika liječena je MTX-om zbog RA (doze od 2,5 do 15 mg na tjedan), 18% zbog leukemije (doze od 20 do 80 mg na tjedan), dok su ostali liječeni zbog drugih malignih bolesti (doze od 15 do 1400 mg na tjedan) (31). Najčešće plućne nuspojave MTX-a primijenjenog u niskim dozama jesu: akutni intersticijski pneumonitis, intersticijska fibroza, plućni edem, plućni izljev i pojava ili progresija reumatoidnih čvorića u plućima (29). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, RTG dijagnostike, bronhoalveolarne lavaže, histološkog nalaza te kliničkog odgovora na obustavu lijeka. S obzirom na to da ne postoji jasan dijagnostički test, razvijeni su dijagnostički kriteriji za dijagnozu plućne toksičnosti inducirane MTX-om. Veliki su kriteriji histopatološki dokazan hipersenzitivni pneumonitis bez patogenog mikroorganizma, radiološki dokaz o difuznim promjenama tipa mliječnog stakla, sterilne hemokulture ili iskašljaj. Mali su kriteriji dispneja kraća od 8 tjedana, suhi (neproduktivni) kašalj, saturacija hemoglobinom manja od 90%, difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid manji od 70% korigirano prema dobi, vrijednosti leukocita niže od 15.000/mm³. Dijagnoza pneumonitisa izazvanog MTX-om sigurna je ako su zadovoljeni veliki kriteriji 1 ili 2, uz prisutan kriterij 3, te istodobno barem 3 od 5 malih kriterija (32, 33). Liječenje pneumonitisa inducirano MTX-om uključuje prekid njegove primjene te suportivnu terapiju kao što su kisik ili mehanička ventilacija.

Neurološka toksičnost. Tijekom liječenja u bolesnika se

može razviti akutna ili subakutna encefalopatija čija se klinička slika prezentira somnolencijom, konfuzijom i napađajima u 24 sata od liječenja. Blaže neurološke nuspojave MTX-a mogu biti i glavobolje, umor te problemi koncentracije, ali one rijetko nalažu prekid liječenja.

Hematološke nuspojave. Mijelosupresija je glavna hematološka nuspojava visokih doza MTX-a, ali je rijetka u bolesnika na nižim dozama lijeka. S tjednom dozom MTX-a koja se rabi u RA hematološka toksičnost može dovesti do makrocitoze, ali ni pancitopenija nije isključena (34). MTX se isključuje kod bolesnika čija je vrijednost MCV-a viša od 110 fL, tj. ako postoji znatna makrocitoza, budući da se navedeno pokazalo prediktorom hematološke toksičnosti (35). Trombocitopenija, leukopenija i anemija uspješno se reguliraju sniženjem doze te isključenjem lijeka ovisno o intenzitetu poremećaja. Sukladno preporukama stručnih društava, potrebne su redovite kontrole kompletne krvne slike.

Rizik od limfoproliferativnih poremećaja. Reumatoidni artritis nosi povišen rizik od limfoproliferativnih poremećaja koji se mogu razviti nakon dužeg liječenja, a MTX taj rizik može povisiti. Limfoproliferativni malignomi mogu se razviti nakon dužeg liječenja, ali se mogu spontano povući nakon prestanka liječenja MTX-om. Ti su malignomi uglavnom B-stanični i mogu biti povezani s Epstein-Barrinom virusnom infekcijom (36).

Trudnoća. Metotreksat je abortifacijent, a može izazvati i kongenitalne malformacije ako se rabi tijekom trudnoće. Stoga je lijek kategorije X i kontraindiciran je u trudnoći. Pacijentice u generativnoj dobi koje se liječe MTX-om moraju biti upozorene o sigurnim metodama kontracepcije te prekidu liječenja barem 3 mjeseca prije planirane trudnoće.

U muškaraca liječenih MTX-om opisane su oligospermija i promjene kromatida.

Kontraindikacije

Metotreksat se ne smije primijeniti kod: poznate preosjetljivosti, u trudnoći i dojenju, teške bolesti jetre, konzumacije alkohola, već postojeće krvne diskrazije (hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili klinički znatna anemija), akutne infekcije, laboratorijski dokazane imunodeficijencije.

Laboratorijske kontrole. Tijekom liječenja MTX-om potrebne su mjesečne kontrole jetrene i bubrežne funkcije te kompletne krvne slike. U slučaju dvostrukog porasta transaminaza snižavamo dozu MTX-a, a pri trostrukom porastu kratkotrajno ukidamo lijek uz praćenje vrijednosti jetrenih enzima. Nakon dužeg vremena primjene lijeka bez nuspojava, provjeru krvne slike možemo prorijediti na 2 – 3 mjeseca.

Zaključak

MTX je djelotvoran lijek dobrog sigurnosnog profila. Lijek je zlatni standard u reumatološkim bolestima i prvi je lijek izbora u reumatoidnom i psorijatičnom artritisu. Standardne su doze od 15 do 25 mg na tjedan ovisno o aktivnosti bolesti te životnoj dobi i komorbiditetima bolesnika. Potrebne su redovite, u početku mjesečne kontrole diferencijalne krvne slike te procjena jetrene i bubrežne funkcije, uz redovito kliničko praćenje specijalista s iskustvom u liječenju MTX-om. Trajanje je liječenja kontinuirano, a traje sve dok je lijek učinkovit ili do pojave nuspojava. MTX se preporučuje i uz biološku terapiju zbog smanjenja imunogeničnosti te stvaranja protutijela, a uz adalimumab i infliksimab oblatoran je, u minimalnoj dozi od 10 mg na tjedan.

LITERATURA

- Methotrexate. The American Society of Health-System Pharmacists. Dostupno na: <https://www.drugs.com/monograph/methotrexate.html>. Datum pristupa: 4. 4. 2018.
- Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:176–82.
- Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med* 1982;100:314–21.
- Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983;75:69–73.
- Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL i sur. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3299–308. DOI: 10.1002/art.24034.
- Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. *Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1189–96. DOI: 10.1093/rheumatology/keg323.
- Nesher G, Moore TL. The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells. Modulation by methyl donors and spermidine. *Arthritis Rheum* 1990;33:954–9.
- Genestier L, Paillot R, Fournel S i sur. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 1998;102:322–8. DOI: 10.1172/JCI2676.
- Ferraccioli GF, Bartoli E. Xenobiotics or biological response modifiers? Methotrexate remains the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:662–6.
- Seitz M, Zwicker M, Wider B. Enhanced in vitro induced production of interleukin 10 by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to methotrexate treatment. *J Rheumatol* 2001;28:496–501.
- Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol* 2005;114:154–63. DOI: 10.1016/j.clim.2004.09.001.
- Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008872. DOI: 10.1002/14651858.CD008872.pub2.
- Andersen PA, West SG, O'Dell JR i sur. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985;103:489–96.
- Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF i sur. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994;37:1492–8.
- Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr i sur. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721–30.
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P i sur. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73–81. DOI: 10.1002/art.23144.
- Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622–8. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L i sur. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558–66. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x.
- Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R i sur. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:528–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ i sur. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060–71. DOI: 10.1002/art.39573.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM i sur. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762–84. DOI: 10.1002/art.23721.
- Willkens RF, Williams HJ, Ward JR i sur. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376–81.
- Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:917–37.
- Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a stand-

- ard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatol* 1995;22:38–40.
25. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11:694–703. DOI: 10.1634/theoncologist.11-6-694.
 26. Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321–40. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.2.321.
 27. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996;39:1951–60.
 28. Lynch JP 3rd, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:395–420. DOI: 10.1164/ajrccm.155.2.9032171.
 29. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ i sur. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515–24. DOI: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1515::AID-ART273>3.0.CO;2-7.
 30. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M i sur. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 1997;127:356–64.
 31. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373–81.
 32. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1164–71.
 33. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME i sur. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997;40:1829–37. DOI: 10.1002/1529-0131(199710)40:10<1829::AID-ART16>3.0.CO;2-T.
 34. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:272–6.
 35. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1989;32:1592–6.
 36. Menke DM, Griesser H, Moder KG i sur. Lymphomas in patients with connective tissue disease. Comparison of p53 protein expression and latent EBV infection in patients immunosuppressed and not immunosuppressed with methotrexate. *Am J Clin Pathol* 2000;113:212–8. DOI: 10.1309/VF28-E64G-1DND-LF94.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Iva Žagar, dr. med.
 Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
 Klinički bolnički centar Zagreb
 Kišpatićeva 12
 10000 Zagreb
 e-mail: iva.zagar@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

26. 3. 2018./March 26, 2018

PRIHVACENO/ACCEPTED:

4. 4. 2018./April 4, 2018

